Al Chiarissimo Prof. Vanzetti deferente omaggio
Cionini

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
Direttore: Prof. F. MICHELI

Dott. ALDO CIONINI e Dott. GUGLIELMO SCOVAZZI

Temporanea adiposità delle pareti addominali da cisti ipofisaria in un caso di morbo di Basedow

Estratto da *Minerva Medica*
Anno XXIII - Vol. I, N. 12 (24 Marzo 1932 - X)

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE MINERVA
1932

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
Direttore: Prof. F. MICHELI

Dott. ALDO CIONINI e Dott. GUGLIELMO SCOVAZZI (1)

Temporanea adiposità delle pareti addominali da cisti ipofisaria in un caso di morbo di Basedow

La patologia dell'ipofisi o, meglio, della regione neuro-ipofisaria rappresenta indubbiamente uno dei campi che ancora oggi si presentano tra i più oscuri e tra i più ricchi di incognite. Fino a diversi anni addietro i rapporti patogenetici tra l'ipofisi ed alcune sindromi morbose (distrofia adiposo-genitale, acromegalia, diabete insipido, ecc.) godevano il quasi unanime consenso degli studiosi, poichè sembravano chiaramente dimostrati dalla maggior parte dei reperti anatomopatologici e dei risultati di indagini sperimentali e, in parte, anche dagli effetti della terapia sostitutiva; cosicchè gli studi sull'argomento sembravano avere per scopo principale l'esatta localizzazione delle funzioni attribuite all'ipofisi nelle diverse porzioni di questo organo, nonchè la precisa conoscenza del meccanismo col quale esse si esplicavano.

Ma i risultati delle successive indagini sperimentali ed anatomopatologiche, indirizzate a questi scopi, indussero invece numerosi AA. a togliere all'ipofisi gli attributi funzionali assegnatigli, per conferirli ai centri neuro-vegetativi, situati della continua regione tubero-infundibolare, cosicchè, per un non breve periodo di tempo, animate discussioni si svolsero tra coloro che continuavano a restare fedeli ad una loca-

(1) Il dott. Scovazzi ha collaborato col dott. Cionini a seguire l'a. durante la degenza in Clinica e ad eseguire le ricerche inerenti al caso. La compilazione del lavoro è opera del dott. Cionini.

lizzazione puramente ipofisaria e quelli che sostenevano, invece, una localizzazione puramente nervosa.

Attraverso queste discussioni si è pervenuti, da pochi anni, ad una concezione eclettica, ad una dottrina mista neuro-ipofisaria o diencefalo-ipofisaria, che gode le simpatie della maggior parte degli AA., secondo la quale, sia le diverse porzioni dell'ipofisi, come i vari centri nervosi della regione tubero-infundibolare, presiedono, con attività sinergica, allo svolgimento delle diverse funzioni (ricambio dei grassi, idrico-salino e idrocarbonato, sviluppo e funzioni dei genitali, sviluppo corporeo, ecc.) e secondo la quale lesioni patologiche o sperimentali, sia dei centri suddetti che dell'ipofisi, possono determinare l'insorgenza di disturbi a carico di una o più delle funzioni suddette.

Venutasi a sostituire così l'importanza dell'ipofisi con quella della regione diencefalo-ipofisaria, o, più brevemente, della regione ipofisaria, s'è cercato di dare a ciascuna delle numerose funzioni attribuitele, una precisa localizzazione e si è cercato di stabilire la reciproca influenza delle porzioni nervose e ghiandolari della regione suddetta, nonchè di precisare i rapporti anatomici e funzionali di essa con altri centri nervosi e con la periferia.

Purtroppo le indagini indirizzate al raggiungimento di questi scopi sono quasi sempre giunte a risultati discordanti e contradditori, cosicchè, ancora oggi, la maggior parte degli AA. si limita a considerare vagamente il sistema neuro-ipofisario come una unità funzionale le cui diverse porzioni (nervose e ghiandolari), molto probabilmente intercollegate da connessioni nervose e umorali, gli consentono una funzione sinergica. Identiche connessioni sono anche generalmente ammesse tra il sistema suddetto e quelle altre parti dell'organismo sulle quali vanno a ripercuotersi le alterazioni patologiche di esso.

Quanto abbiamo brevemente e genericamente riferito non vale però in uguale misura per tutte le funzioni attribuite alla regione ipofisaria. La sede dei centri di alcune di esse sembra nota, mentre quella di altre sembra sfuggire sempre più, malgrado il mol-

tiplicarsi delle indagini e delle osservazioni, ad ogni possibilità di dar loro una localizzazione sia pure approssimativa.

Così, ad esempio, mentre è ammesso che i centri che presiedono alle funzioni dello sviluppo e dell'accrescimento corporeo siano unicamente situati nell'ipofisi e più precisamente nelle cellule acidofile della parte anteriore di questa, al contrario, quelli che presiedono al ricambio dei grassi ed allo sviluppo e alle funzioni dei genitali, si trovano nella posizione più incerta, meno chiara, mancando argomenti decisivi in favore dell'intervento della sola ipofisi o dei soli centri diencefalici, poichè i reperti anatomo-patologici hanno condotto e conducono a risultati sempre più discordanti o contradditori ed i centri che presiedono allo sviluppo delle funzioni suddette vengono così a sottrarsi ad ogni possibilità di dare loro una localizzazione. Non mancherà più avanti occasione di dare qualche esempio di alcune delle discordanze esistenti tra sindrome clinica e reperto anatomico, poichè solo la conoscenza di esse può dare esatta idea di come ancora oscure si presentino le nostre conoscenze sulla fisiopatologia della regione ipofisaria specie nei riguardi di alcune delle più importanti funzioni.

In un campo tanto controverso e così ricco di incognite, dove, talvolta, un solo reperto necroscopico, è stato sufficiente a far dubitare di quanto la patologia sperimentale da una parte e la clinica e la anatomia patologica dall'altra, avevano faticosamente costruito in lunghi anni di lavoro concorde, ci sembra che ogni fatto osservato, anche se di modesta importanza, sia sempre degno di essere reso di pubblica ragione. Per questo, e per consiglio del nostro Maestro Prof. Micheli, noi abbiamo ritenuto meritevole di pubblicazione il caso presente, il quale sembraci inoltre che, oltre fuoriescire notevolmente dal numero dei casi comuni, si presti a porre in rilievo alcuni fatti non del tutto privi di interesse dal punto di vista clinico.

Giuseppina V., di anni 32, casalinga, nubile. Entra in Clinica il 16 ottobre 1930.

Anamnesi familiare negativa, poichè nessuno degli ascen-

denti o dei collaterali avrebbe sofferto di malattie analoghe a quella della p.

Anamnesi remota. — Nata a termine da parto fisiologico ebbe allattamento materno. Sviluppo fisico e psichico regolari. Dentizione, deambulazione e loquela in epoche normali. Non ricorda di avere sofferto nessuna delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia.

Mestruò a 17 anni. Le mestruazioni furono per lo più piuttosto scarse, ma sempre regolari per qualità e intercorrenza e mai dolorose. Si presentarono per l'ultima volta nel giugno del 1930, cosicchè la p. è amenorroica da quell'epoca.

La p. ricorda di essere stata fino dalla più tenera età di temperamento piuttosto emotivo e facilmente impressionabile.

Ha sempre accudito alle faccende domestiche ed ai lavori agricoli senza avere mai sofferto di malattie degne di nota eccettuato frequenti raffreddori ed angine lievi nelle stagioni invernali che quasi mai furono accompagnate da rialzi termici notevoli.

Nel 1918, dopo circa un mese di lavoro in risaia, la p. accusò dolori alle regioni lombari che si irradiavano anteriormente all'addome. Questa sintomatologia dolorosa, non accompagnata da altri disturbi subiettivi, si attenuò spontaneamente, ma non scomparve mai in modo completo neppure negli anni successivi pure consentendo alla p. di compiere qualsiasi lavoro e di assoggettarsi a qualsiasi fatica.

Anamnesi prossima. — Dall'interrogatorio della p. e dei suoi famigliari è possibile stabilire che l'inizio dell'attuale sintomatologia risale al febbraio 1930, nel quale mese la p. cominciò ad avvertire un frequente senso di cardiopalmo che si faceva particolarmente molesto in seguito ad ogni più piccola fatica e ad ogni più piccola emozione. Questo disturbo andò accentuandosi nei mesi successivi non accompagnato da altri sintomi subiettivi.

Nel luglio 1930 la p. ed i suoi famigliari notarono la comparsa di una tumefazione nelle regioni anteriore e laterali del collo che, nello spazio di 15 - 20 giorni, andò rapidamente aumentando di volume fino a divenire della massima evidenza.

Contemporaneamente alla tumefazione suddetta la p. cominciò ad accusare improvvise vampe di calore diffuse a tutto il corpo, ma specialmente al volto, sudorazione molto abbondante e notò l'insorgenza di tremore agli arti superiori.

Questa sintomatologia si accompagnò a lievi e saltuarie elevazioni termiche a notevole senso di astenia ed a cospicuo dimagramento (circa 7 - 8 Kgr. in poco più di un mese), non ostante l'appetito fosse perfettamente conservato.

La sintomatologia suddetta è rimasta pressochè invariata

nei mesi di agosto e settembre 1930; ad essa si sono però aggiunte frequenti, lievi epistassi.

Stato presente. — Conformazione scheletrica regolare. Altezza m. 1,62; peso corporeo Kgr. 54,200. Condizioni di nutrizione discrete. Pannicolo adiposo ancora in parte conservato ed uniformemente distribuito nelle varie parti del corpo. Cute poco sollevabile in pieghe, elastica, umida, di colorito roseo pallido. Muscolatura poco sviluppata, ma tonica. Trofismo della cute e degli annessi normale. Cappelli abbondanti, peli normalmente sviluppati e ben conservati nelle loro sedi fisiologiche.

Pulsazioni: 116 al minuto. Polso ritmico, valido con un certo carattere di celerità.

Respirazioni: 26 al minuto, a tipo prevalentemente costale. Temperatura interna 37°,3.

L'a. giace in decubito indifferente e dimostra intelligenza assai sviluppata, psiche integra e sensorio libero. E' in grado di alzarsi e camminare normalmente. Accusa soltanto un leggero senso di cardiopalmo che si esacerba ad ogni più piccolo sforzo.

Il cranio è di conformazione regolare. La testa è ben mobile in ogni direzione. Le rime palpebrali sono più ampie della norma e i globi oculari più della norma sono sporgenti dal cavo orbitario. Le cornee sono assai lucenti. Le pupille sono isocoriche e bene reagenti ai vari stimoli. Riflesso congiuntivale e corneale bilateralmente presente. Nettamente presenti i sintomi di Graefe, Moebius, Stellwag.

A carico degli occhi è inoltre rilevabile un marcato strabismo convergente del globo oculare sinistro nonchè la presenza di nistagmo orizzontale, statico e dinamico. La p. riferisce di avere sempre presentato questi due disturbi oculari.

Il collo della p. si presenta alquanto deformato da una cospicua tumefazione a forma di ferro di cavallo che occupa tutta la regione tiroidea oltrepassandone notevolmente i confini fisiologici; infatti tanto la estremità destra che la sinistra della tumefazione risalgono fino quasi a cm. 2 dall'angolo della mandibola; medialmente, la tumefazione suddetta, si estende in basso nella fossetta del giugulo. Il perimetro del collo, al livello della maggior ampiezza, è di cm. 37. La consistenza della tumefazione è piuttosto molle. Su di essa non si palpano fremiti nè si ascoltano soffi.

Nulla di notevole all'esame degli apici, del torace, dei polmoni.

All'ispezione della regione precordiale si osserva un ictus piuttosto violento e diffuso che si delimita col suo punto più esterno e più basso nel quinto spazio intercostale a livello del-

l'emiclaveare. Normali i limiti dell'ottusità relativa. All'ascoltazione i toni si ascoltano netti sui vari focolai.

L'a. si è trattenuta in Clinica in un primo tempo dal 15 ottobre al 16 novembre 1930. In questo periodo le osservazioni e le indagini eseguite permisero di rilevare quanto segue.

Il numero delle pulsazioni oscillò nel mese di ottobre tra 112 e 124 battute; in seguito, mercè il prolungato riposo e la terapia sedativa, dimostrò una sensibile tendenza a diminuire di frequenza oscillando intorno alle 100 battute al minuto. Parallelamente alla diminuzione di numero delle pulsazioni anche la sensazione soggettiva di cardiopalmo diminuì alquanto.

La pressione arteriosa (Riva Rocci) è rimasta per tutto il periodo della degenza pressochè invariata oscillando intorno ai mm. 120 la P. Mx. e intorno ai mm. 50 la P. Mn.

L'orinazione ha oscillato intorno ai cc. 1000-1300 al giorno. Nell'orina si è ripetutamente dimostrato assente ogni elemento patologico.

L'esame morfologico del sangue ha dato i risultati seguenti: glob. rossi 4.730.000, glob. bianchi 5600, emoglob. 78, valore globulare 0,80.

Formula leucocitaria: polinucl. neutr. 70 %, polin. eosinofili 2,5 %; polinucl. basofili 0,5, monociti 10, linfociti 17.

Le reazioni di Wassermann e di Meinicke hanno dato risultato negativo.

Il ricambio basale si è dimostrato molto alto: grandi calorie 67 per mq. e ora (normale, secondo Du Bois, tenendo conto dell'età e del sesso, grandi calorie 37).

Esplorazione ginecologica. — Ha permesso rilevare: utero assai piccolo, fornici brevi e indolenti.

Prove farmacodinamiche:

PROVA DELL'ADRENALINA
iniezione sottocutanea di cc. 1 all'1 ‰

Tempo	Pulsazioni	Pressione arteriosa	Angoscia retrostern.	Glicosuria	Midriasi
Prima della iniezione	120	122 - 60	assente	assente	assente
dopo 5′	148	145 - 68	assente	—	assente
» 10′	156	150 - 72	+	—	»
» 20′	164	145 - 68	+ + +	—	»
» 30′	168	138 - 68	+ + +	—	»
» 40′	160	128 - 60	+ +	—	»
» 50′	160	135 - 58	+ +	—	»
» 60′	164	122 - 60	+	assente	+
» 2 ore	140	130 - 62	+	»	+
» 3 »	130	140 - 56	assente	»	+
» 4 »	136	130 - 60	assente	»	assente

PROVA DELL'ATROPINA

iniezione sottocutanea di gr. 0,001 di atropina

Tempo	Pulsazioni	Pressione arteriosa	Pupille	Sensazioni subiettive
Prima della iniezione	116	113 - 53	—	—
dopo 5′	114	115 - 52	—	nessuna
» 10′	112	117 - 52	—	»
» 20′	114	110 - 50	—	secchezza fauci
» 30′	116	110 - 60	—	»
» 40′	116	108 - 48	—	»
» 50′	120	108 - 45	—	»
» 60′	125	106 - 48	—	»
» 2 ore	118	110 - 50	—	»

PROVA DELLA PILOCARPINA

iniezione sottocutanea di gr. 0,01 di pilocarpina

Tempo	Pulsazioni	Pressione arteriosa	Secrezione salivare	Secrezione lacrimale	Secrezione sudorale
Prima della iniezione	125	118 - 55	—	—	—
dopo 5′	130	120 - 58	—	—	—
» 10′	128	118 - 60	+	—	+
» 20′	130	122 - 58	+	—	+
» 30′	126	120 - 60	+ +	+	+ +
» 40′	126	122 - 58	+ + +	+	+ + +
» 50′	128	122 - 60	+ + +	+	+ + +
» 60′	130	120 - 62	+ + +	+	+ + +
» 90′	135	122 - 60	+ + +	+	+ + +
» 2 ore	140	122 - 60	+ + +	+	+ + +

La temperatura ha dimostrato costantemente una certa tendenza a lievi elevazioni, che solo talvolta hanno raggiunto i 38°.

Il peso corporeo è sceso, nei 25 giorni di degenza in Clinica, da Kgr. 54,200 a Kgr. 52,100 (diminuz. di Kgr. 2,100).

L'a., uscendo di Clinica il 10 novembre, presentava complessivamente pressochè invariata la sintomatologia subiettiva ed obiettiva, eccettuata una lieve diminuzione della tachicardia.

Dopo circa 3 settimane la p. si è di nuovo presentata in Clinica accusando, oltre alla solita e pressochè invariata sintomatologia subiettiva (tremore, sudorazione, cardiopalmo, ecc.), un nuovo disturbo che, a detta della p., si sarebbe cominciato a presentare pochi giorni dopo la sua dimissione dalla Clinica e sarebbe, in seguito, andato rapidamente aumentando di intensità. Questo nuovo disturbo era rappresentato da un molesto senso di tensione e di peso all'addome il quale era anche notevolmente aumentato di volume, tantochè

la p. sospettava fortemente di avervi una raccolta d'acqua. E la p. fu nuovamente accolta in Clinica il 3 dicembre 1930.

Le mestruazioni non erano ancora ricomparse e la p. era quindi amenorroica da 5 mesi cioè dal mese di luglio. Il suo peso corporeo era di Kgr. 59.000; aumentato cioè di Kgr. 6,900 nello spazio di 23 giorni.

L'ispezione dell'addome ci consentì di osservare un cospicuo aumento di volume di questo il quale non presentava segno alcuno di rete venosa superficiale. La cicatrice ombelicale era introflessa. La palpazione ci permise rilevare che tale aumento di volume era dovuto ad aumento di spessore delle pareti addominali, specie delle parti più basse di esse, che era riconducibile ad un accumulo di adipe che conferiva alla cute soprastante un aspetto biancastro. Nel cavo addominale non erano rilevabili traccie di versamento liquido. L'adiposità addominale suddetta era in aperto contrasto con la spiccata magrezza del resto del tronco e degli arti. Non era rilevabile, infatti, nessun accumulo di adipe nè alle mammelle, nè alle radici delle coscie nè alle regioni trocanteriche.

Pressochè invariati persistevano tutti gli altri sintomi obiettivi. Il perimetro del collo, misurato al livello del punto più prominente della tumefazione tiroidea, era di cm. 38,5.

Eccettuato un senso assai molesto di peso all'addome ed i disturbi descritti allorchè la p. fu ricoverata la prima volta, essa non accusava altra sintomatologia subiettiva, eccettuate frequenti epistassi e saltuari disturbi nella deglutizione e parestesie nella regione tiroidea.

Appetito ottimo. Funzioni gastro-intestinali normali.

Durante i primi giorni di questo secondo periodo di degenza in Clinica furono praticati gli esami seguenti:

Radiografia del cranio (Prof. Lupo). - Iperostosi delle clinoidi anteriori e posteriori. Lamina quadrilatera inspessita. Seno sfenoidale torbido.

Esame del campo visivo. - Reperto normale.

Esame oftalmologico (Dott. Vita). - Strabismo convergente. Nistagmo. Notevole depigmentazione del foglio posteriore dell'iride quasi completamente transilluminabile.

Esame oftalmoscopico. - Papille rosee senza caratteri patologici. Fondo tigrato, chiaro, per scarsità del pigmento retinico e corioideale. La depigmentazione è marcatissima all'estrema periferia dove le vene vorticose appaiono bene distinte su di uno sfondo quasi bianco.

Esame otorinolaringoiatrico (Prof. Malan). - Nulla di notevole al naso, alla laringe e al faringe. I disturbi di deglutizione sono di origine meccanica e le epistassi si interpretano come emorragie vicarianti.

Esame liquido cefalo-rachidiano. - Puntura lombare in posizione seduta. Pressione iniziale (Claude) cm. 30; pressione finale (dopo estrazione di cc. 10 di liquor) cm. 18. Completamente negative le abituali indagini sul liquor.

La quantità giornaliera di orina ha oscillato tra cc. 900 e cc. 1300, e sempre risultato negativo ha dato la ricerca dei diversi elementi patologici. Prova diluizione 490 : 1000 con densità minima di 1007. Prova di concentrazione: densità massima 1037.

Riassunto dei diari (dal 3 dicembre 1930 al 29 marzo 1931). - Il peso corporeo della p. è andato, in questo periodo, decrescendo sempre; lentamente dapprima e più rapidamente negli ultimi tempi. La tachicardia ha per lo più oscillato entro limiti non molto ampi dimostrando complessivamente una lieve tendenza ad aumentare di grado. Molto elevato si è sempre mantenuto il ricambio basale pur presentando anch'esso qualche lieve oscillazione.

La tumefazione tiroidea si è sempre mantenuta cospicua tendendo ad aumentare progressivamente di consistenza. L'adiposità addominale è rimasta pressochè invariata per una ventina di giorni, poi ha dimostrato progressiva e rapida tendenza a ridursi, cosicchè, verso il 10-12 febbraio 1931 poteva ritenersi del tutto scomparsa. La pressione arteriosa massima (Riva Rocci) ha dato valori spesso da considerarsi i più alti della norma, mentre quella minima si è aggirata intorno ai valori più bassi della norma risultandone così abitualmente un netto aumento di ampiezza della pressione differenziale. Per brevità e chiarezza ritengo opportuno riportare nella tavola i principali dei dati suddetti unendovi anche quelli rilevati nel primo periodo di degenza in Clinica.

Oltre alla solita terapia sedativa la p. fu sottoposta successivamente a trattamenti opoterapici per os e per iniezione, ad applicazioni di raggi Röntgen, a terapia iodica a piccole dosi tipo Zondek, a somministrazioni di dosi progressive di fluoruro di ammonio al 2 % come ha recentemente consigliato Goldemberg.

Nessuno però di questi trattamenti ha dimostrato una benchè minima influenza sia sulla sintomatologia obiettiva che subiettiva, la quale, salvo qualche oscillazione di lieve grado, è sempre rimasta pressochè invariata nelle sue caratteristiche fondamentali.

Anche le mestruazioni non sono più ricomparse.

Durante questo periodo la p. ha continuato a presentare frequenti epistassi, ha sofferto di un'angina febbrile accompagnata e seguita da lievi fenomeni bronchitici. Negli ultimi

QUADRO DEI PRINCIPALI DATI OBIETTIVI CRONOLOGICAMENTE RILEVATI NELLA NOSTRA AMMALATA

Data	Peso corporeo Kgr.	Pulsazioni	Ricambio basale Grandi calorie per mq. e ora	Perimetro del collo cm.	Pressione arteriosa mm. di Hg	Adiposità delle pareti addominali
16 Ottobre 1930	54.200	112	67	37,0	120 - 50	assente
10 Novembre 1930	52.100	104	—	—	115 - 50	»
3 Dicembre 1930	59.000	114	60	38,5	112 - 52	+ + + +
17 Dicembre 1930	58.000	114	—	—	118 - 55	+ + + +
8 Gennaio 1931	57.400	118	62	40,0	122 - 60	+ + +
29 Gennaio 1931	53.600	116	61	37,5	120 - 58	+ +
7 Febbraio 1931	51.800	112	—	36,5	120 - 56	+
28 Febbraio 1931	45.200	120	68	—	112 - 52	assente
7 Marzo 1931	44.300	120	—	38,0	112 - 50	»
16 Marzo 1931	40.800	122	—	—	115 - 52	»

giorni della degenza la sintomatologia obiettiva e subiettiva peggiorarono sensibilmente. Lo stato di denutrizione si fece sempre più marcato e così pure il tremore, l'esoftalmo e la sensazione di cardiopalmo. Comparve diarrea invincibile e frequente.

Anche le condizioni psichiche della p., che si erano mantenute sempre discrete, andarono rapidamente decadendo negli ultimi tempi, nei quali la p. presentavasi facilissimamente emozionabile, ed in preda ad una continua agitazione. Rispondeva però sempre a tono alle domande che le venivano rivolte dimostrandosi, inoltre, perfettamente orientata nel tempo e nello spazio. Il 23 marzo la p. ebbe una forte elevazione termica, accompagnata da notevole aumento della tachicardia e del numero degli atti respiratori, il giorno seguente si manifestarono i segni di una localizzazione pneumonica alla base di destra che, nei giorni successivi, si diffuse al lobo medio. Le pulsazioni salirono a 150, gli atti respiratori a 40 e la p. venne a morte il 28 marzo 1931.

Referto d'autopsia (Prof. Vanzetti).

Sistema nervoso. - Normale lo spessore ed il peso della callotta cranica. Lieve congestione della diploe, della dura madre e delle meningi molli. Seno longitudinale libero. Nulla di notevole a carico degli emisferi cerebrali. Notevole congestione ed edema della sostanza bianca e grigia. I ventricoli laterali sono di volume normale e contengono scarse quantità di liquido di colorito roseo, per diffusione di emoglobina. Nulla di notevole ai nuclei della base, ai lobi cerebellari ed ai peduncoli. L'ipofisi non è ingrandita, ma, nella regione dell'ilo, presenta un corpicciuolo tondeggiante, grosso quasi come un pisello, costituito da una cisti a pareti liscie e sottili contenente scarsa quantità di liquido di aspetto limpido e di colorito tendente al giallo. Il tessuto ipofisario appare compresso dalla cisti ed alquanto ridotto di volume.

Cuore. - Modicamente aumentato di volume e di peso contiene nelle sue cavità pochi coaguli fibrinosi. Miocardio robusto e di colore rosso vivo. Lieve ipertrofia del ventricolo sinistro. I diversi orifici valvolari si presentano integri.

Polmoni. - Liberi da aderenze. Il polmone sinistro presenta una piccola area sclerotica all'apice. Il polmone destro presenta, nel lobo medio ed inferiore, il reperto di una polmonite lobare, allo stadio della epatizzazione rossa, mentre il lobo superiore si presenta indenne. La mucosa bronchiale è iperemica e tumefatta.

Milza. - Alquanto aumentata di volume e di peso (gr. 350) e diminuita di consistenza. Al taglio appare di colore grigiastro e ricca di polpa. Non evidenti i follicoli linfatici.

Reni. - Lievemente aumentati di volume, presentano normali i rapporti tra la sostanza midollare e quella corticale.

Capsule surrenali. - Nulla di notevole.

Pancreas. - Volume normale, struttura acinosa.

Ovaio. - Volume normale, struttura cerebriforme.

Utero. - Ipoplasico, mucosa integra.

Fegato. - Moderatamente congesto. Struttura acinosa.

Mucosa gastro-intestinale. - Lievemente congesta, ricoperta di muco.

Tiroide. - Notevolmente aumentata di volume (circa del quadruplo), di consistenza e di peso (gr. 70), riccamente vascolarizzata; alla superficie di taglio presenta un aspetto parenchimatoso.

Timo. - Notevolmente aumentato di volume e di peso (gr. 50). In esso sono riconoscibili due lobi che si spingono in basso fino sulla faccia anteriore del foglietto pericardico.

Istologicamente si è potuto rilevare che la cisti riscontrata nell'ipofisi è localizzata nella parte intermedia di questa ed è rivestita da un epitelio cubico basso il quale, in alcuni punti, si dimostra appiattito.

Questa cisti comprime sia la porzione ghiandolare dell'ipofisi, sia, e specialmente, quella nervosa. La prima, al di fuori dei fatti di compressione rilevabili nella sua parte posteriore, presenta, nel rimanente, la consueta struttura ghiandolare, mentre la seconda è invece molto ridotta e limitata ad una sottile listerella di tessuto nella quale sono appena riconoscibili i caratteri istologici propri di essa.

Volendo schematicamente riassumere, nelle sue linee principali, il decorso clinico presentato dal caso presente, noi possiamo dividerlo in tre periodi.

1° Periodo (luglio-novembre 1930). - In questo la p. ha presentato, sia dal punto di vista subiettivo (dimagramento, abbondante sudorazione, senso di cardiopalmo, ecc.), che obiettivo (gozzo, esoftalmo, tachicardia, tremore, aumento del ricambio basale, aumento di ampiezza della pressione arteriosa differenziale) il quadro più classico del morbo di Basedow genuino che le prove farmacodinamiche (prova adrenalina: reaz. debole; prova atropina: reaz. quasi mancata; prova pilocarpina: reaz. forte) hanno consentito di considerare di tipo prevalentemente vagotonico.

Nell'ultimo mese di questo primo periodo la p. è

stata ricoverata in Clinica dove nè il riposo completo, nè la terapia sedativa alla quale fu sottoposta, dimostrarono influenza alcuna su nessuno dei suddetti disturbi obiettivi e subiettivi, eccettuata una lieve diminuzione della tachicardia.

2° Periodo (novembre 1930 - febbraio 1931). - In questo periodo, persistendo nella p. invariato il quadro sintomatologico del morbo di Basedow, si è improvvisamente manifestato un accumulo di adipe nelle pareti addominali, che, nello spazio di pochi giorni (3ª e 4ª settimana di novembre), è divenuto abbondantissimo sino a determinare un cospicuo aumento di volume dell'addome e da procurare alla p. una notevole sensazione di tensione e di peso. Questa manifestazione, venuta ad inserirsi improvvisamente nel quadro morboso presentato dalla nostra p., non ha portato alcuna modificazione ai preesistenti sintomi basedowiani, i quali sono rimasti pressochè invariati anche nel loro grado. Le condizioni di nutrizione della p. sono rimaste assai scadenti ed in netto contrasto con l'adiposità delle pareti addominali, la quale ha determinato una brusca rielevazione del peso corporeo, aumentato, in poco più di due settimane, di quasi 7 Kgr. Considerando che le condizioni di nutrizione erano rimaste pressochè invariate possiamo con sicurezza affermare che tale aumento del peso corporeo era completamente da attribuirsi all'adipe accumulatosi nelle pareti addominali.

In coincidenza con la comparsa dell'adiposità addominale il metabolismo basale, pure restando sempre a cifre assai elevate, ha segnato una lievissima diminuzione. I suoi valori sono poi risaliti a quelli iniziali con la scomparsa dell'adiposità suddetta. Questa è rimasta pressochè invariata per circa una ventina di giorni, poi ha cominciato a ridursi e la riduzione è andata progressivamente aumentando cosicchè in breve tempo è completamente scomparsa. Con la progressiva riduzione dell'adiposità addominale si è accompagnata, come è chiaramente rilevabile dalla tavola riportata più addietro, una progressiva caduta del peso corporeo il quale, allorchè l'adiposità

suddetta si è potuta considerare completamente scomparsa, si è dimostrato nettamente inferiore (Kgr. 6,800) a quello che era alla fine del primo periodo allorchè non si era ancora manifestata l'adiposità addominale. Questo fatto lascia presumere che se avessimo potuto detrarre dal peso corporeo della p. quello dovuto all'accumulo di adipe nelle pareti addominali, la curva del peso avrebbe dimostrato un continuo andamento discendente e di conseguenza che anche il peso dell'adipe accumulatosi nelle pareti addominali era superiore ai Kgr. 7.

3° Periodo (febbraio - marzo 1931). - Colla scomparsa di ogni traccia di adiposità dall'addome, il quadro sintomatologico del m. di Basedow non ha presentato alcuna sostanziale modificazione ed ha continuato a mantenere un andamento progressivo incontenibile coi vari rimedi terapeutici messi in azione. Il peso corporeo è sempre più diminuito e le condizioni della p. hanno sempre dimostrato netta tendenza ad aggravarsi finchè l'episodio polmonare già descritto ha posto fine alla vita.

* * *

L'interpretazione del caso, che abbiamo descritto ed analizzato nelle sue manifestazioni più salienti, non era indubbiamente delle più semplici prima che il reperto necroscopico avesse chiarito la situazione. Le difficoltà erano iniziate colla improvvisa inserzione, nel quadro di un morbo di Basedow genuino, della adiposità localizzata alle pareti addominali, la quale non era stata preceduta nè accompagnata da nessun'altra manifestazione obiettiva nè subiettiva e che non aveva apportato nessuna notevole modificazione ai diversi sintomi facenti parte del quadro basedowiano. E tali difficoltà non erano certamente diminuite allorchè, dopo breve tempo, l'accumulo di adipe nelle pareti addominali cominciò a regredire rapidamente fino a scomparire in modo completo.

La causa di questa manifestazione andava indubbiamente ricercata al di fuori dell'ipertiroidismo e del consecutivo aumento di produzione calorica il

quale, come è noto, rappresenta la causa principale del dimagramento che si riscontra quasi costantemente nei basedowiani, che anche nel caso nostro esisteva nel modo più marcato. Cosicchè appariva logico ammettere nella nostra p. due distinte affezioni morbose delle quali, una nota (ipertiroidismo), che era causa del quadro basedowiano, ed una di natura oscura, che era invece causa della adiposità delle pareti addominali.

Eliminata così dalla discussione la possibilità di ricondurre ad una unica alterazione i vari sintomi presentati dalla nostra p., il campo delle possibilità diagnostiche prospettabili, per spiegarci la cospicua adiposità circoscritta alle pareti addominali, si presentava assai limitato. I disturbi del metabolismo dei grassi, che si rivelano clinicamente coi caratteri che ricordano quelli osservati nella nostra p., sembra che possano soltanto essere imputabili ad affezioni ipofisarie o ad affezioni delle ghiandole genitali e più precisamente ad una ipofunzione degli organi suddetti.

Infatti le attuali conoscenze che si hanno sulle adiposità, che vengono comunemente dette di origine endogena, ci permettono di ritenere che mentre quelle generalizzate a tutta la superficie del corpo possono verificarsi per alterazioni funzionali della tiroide (ipotiroidismo), dei surreni, ma specialmente dell'ipofisi e delle ghiandole genitali, solo le alterazioni di queste due ultime ghiandole sono in grado di provocare accumuli di adipe circoscritti a determinate regioni (mammelle, pareti addominali, natiche, regioni trocanteriche, ecc.). Questi fatti, generalmente noti, sono ammessi dalla massima parte degli AA. Invece si presenta ancora oggi assai oscura la questione dei rapporti intercorrenti tra adiposità, insufficienza genitale ed insufficienza ipofisaria. Tra queste due ghiandole esiste una complessa correlazione, come hanno messo in evidenza la patologia sperimentale e la clinica, quest'ultima dimostrando che le affezioni che colpiscono l'ipofisi si accompagnano molto spesso ad alterazioni dei genitali (distrofia adiposo-genitale tipo Froelich - eunucoidismo tardivo di tipo ipofisario).

Nei riguardi dell'importanza di queste due ghiandole nella genesi della adiposità la questione si presenta molto intricata e controversa, poichè mentre esistono AA. (Pende, Maranon, ecc.) che ritengono l'adiposità, che si accompagna alla insufficienza ipofisaria, direttamente subordinata a questa e non alla concomitante ed abituale insufficienza genitale, nè esistono altri (Falta, Bravetta, Frank, ecc.) che ritengono l'adiposità secondaria all'insufficienza genitale poichè riveste sempre un tipo eunucoide.

Nel caso nostro noi abbiamo accuratamente cercato qualche segno di affezione della regione ipofisaria, che, colla sua presenza, avrebbe permesso di ricondurre sicuramente l'adiposità riscontrata ad una affezione di questa regione. Come è infatti noto le affezioni che colpiscono questa regione il più delle volte non ledono solo una, ma due o più funzioni e ciò è verosimilmente in rapporto al fatto che i centri, che a queste funzioni presiedono, sono situati molto vicini l'uno all'altro, nonchè alle strette connessioni funzionali che tra loro esistono; inoltre si rivelano assai spesso con sintomi di vicinanza dovuti alla compressione esercitata sugli organi vicini.

Nel nostro caso ogni altro segno rivelatore di una alterazione funzionale dell'ipofisi è sempre mancato. Intorno alle cifre normali ha sempre oscillato la quantità di orina giornaliera nella quale si è dimostrato sempre assente il glucosio. Nella prova di concentrazione l'orina ha raggiunto la densità di 1037. Normale la quantità e la disposizione dei peli nelle diverse regioni del corpo. Nessun accenno ad alterazioni dello scheletro, della cute, della lingua. D'altro canto normale si è dimostrato il campo visivo, assente ogni principio di atrofia dei nervi ottici, assente la papilla da stasi, che però nelle neoformazioni ipofisarie è raramente presente, assente la cosidetta cefalea pituitaria. Inoltre la radiografia del cranio non ha permesso di rilevare, a carico della sella turcica, nessuno di quei segni (usura delle apofisi clinoidi, assottigliamento della lamina quadrilatera, allargamento o deformazione della sella) coi quali non infrequentemente si rivelano i tumori ipofisari.

Nella nostra p. erano invece presenti i segni di una perturbazione delle funzioni genitali e cioè l'amenorrea, che sorse circa sei mesi prima che si sviluppasse l'adiposità addominale, alla quale faceva riscontro, all'esplorazione vaginale, il reperto di una abnorme piccolezza dell'utero. Ma questa amenorrea, era da inquadrarsi nella sindrome basedowiana oppure era la espressione di una alterata funzione dell'ipofisi?

La risposta a questa domanda, alla quale ci hanno condotto le considerazioni che siamo andati svolgendo, viene ad assumere non poca importanza agli effetti del concetto diagnostico al quale cerchiamo di pervenire. Ma purtroppo questa risposta non potrà venire pronunciata con sicurezza, poichè alterazioni genitali, conducenti ad anomalie del flusso mestruale e ad atrofia dei genitali, si verificano abitualmente sia nelle affezioni dell'ipofisi che in quelle della tiroide e mancano criteri clinici che ci vengano in aiuto nel differenziare, tra le alterazioni suddette, quelle che debbono ricollegarsi alla perturbata funzione dell'una o dell'altra ghiandola.

Da pochi anni si è potuto esattamente precisare la natura ed il meccanismo della correlazione tra ovaia e ipofisi. E' stato infatti dimostrato (Ascheim e Zondek, Smith ed Engle) che quest'ultima agisce sulle funzioni genitali indirettamente per mezzo di due ormoni (Prolan A e B) che originerebbero nel lobo anteriore ed avrebbero la proprietà di provocare, da parte dell'ovaio, la secrezione di altri due ormoni (follicolina e luteina) ai quali è riconosciuta la proprietà di determinare la mestruazione. Anche le anomalie nel flusso mestruale che si verificano nel morbo di Basedow, vengono spiegate, secondo la concezione suddetta, ammettendo che la perturbata funzione della tiroide faccia risentire la sua influenza sulle funzioni genitali attraverso l'ipofisi, nella quale provocherebbe alterazioni nella produzione dei due ormoni suddetti.

Queste moderne e recenti concezioni riguardanti i rapporti esistenti tra secrezioni interne e la funzione mestruale, non solo non gettano, sul caso nostro, luce

alcuna, ma ci obbligano a modificare alquanto la domanda che poc'anzi ci siamo rivolti; ci obbligano cioè, dato che in ogni caso la perturbazione dell'ipofisi deve entrare in campo, a chiederci se, nel caso nostro, l'amenorrea era direttamente ed unicamente subordinata ad una vera e propria affezione dell'ipofisi oppure esprimeva una manifestazione dell'ipertiroidismo, nella quale l'ipofisi aveva soltanto la parte secondaria.

Ma questa diversa impostazione della domanda non sembraci che ne faciliti la risposta che nel caso nostro interessa, nè che quindi si possa, in questo, fare assegnamento alcuno sul sintomo « amenorrea » per giudicare la compromissione di una delle ghiandole alle quali è possibile ricondurre l'adiposità delle pareti addominali osservata nella nostra p. Infatti, ripetiamo, questa amenorrea, che è abitualmente considerata uno dei segni più sicuri di lesione ipofisaria, perde, nel caso nostro, molta della sua importanza, poichè nessun elemento sembraci ci consenta di escludere che essa fosse la espressione di un fenomeno inquadrabile nella sindrome basedowiana contemporaneamente alla quale comparve.

Se ora, abbandonando lo studio dei rapporti intercorrenti tra adiposità, ghiandole genitali, tiroide ed ipofisi, che di scarso rendimento ci è stato, prendiamo in considerazione alcuni criteri semeiologici, vediamo che essi ci portano a qualche dato che ci sembra più attendibile. Nella nostra paziente, come abbiamo visto, l'adiposità presentava tre caratteristiche:

a) era insorta rapidamente nello spazio di pochi giorni;

b) era localizzata alle pareti addominali;

c) raggiunto un acme, durato pochi giorni, era rapidamente regredita fino a dimostrarsi completamente scomparsa dopo circa due mesi dall'epoca in cui era iniziata.

Le prime due delle caratteristiche suddette offrirebbero, secondo qualche Autore, un criterio differenziale di notevole importanza. Secondo Massalongo e Piazza, infatti, le adiposità che si sviluppano rapidamente, nello spazio di poche settimane o pochi

mesi, rappresenterebbero costantemente una caratteristica delle adiposità di origine ipofisaria. Questo criterio sembra generalmente poco noto essendo pochissimi gli AA. che ne fanno menzione, tuttavia noi abbiamo ritenuto opportuno prenderlo in considerazione anche perchè nel caso nostro la caratteristica suddetta era presente nel modo più spiccato.

Nei riguardi della seconda caratteristica non possiamo lasciar passare sotto silenzio che diversi autorevoli AA. (Bauer, Tucker, Erwin Graff), a seconda della prevalente od esclusiva distribuzione dell'adiposità nelle sue diverse sedi di elezione (pareti addominali, mammelle, natiche, regioni trocanteriche ecc.), hanno distinto vari tipi di obesità, riconducibili alcuni ad affezioni delle ghiandole genitali, altri ad affezioni dell'ipofisi.

Non riteniamo opportuno riferire queste classificazioni sia per economia di spazio, sia perchè talvolta non concordano tra loro ed infine perchè alcuni degli stessi Autori che le hanno eseguite, riconoscono che possono esistere molti casi nei quali riesce praticamente difficile riconoscere, con l'aiuto di esse, la ghiandola lesa. Ci è però indispensabile segnalare il fatto che in complesso queste classificazioni sembrano dimostrare una certa tendenza ad attribuire a lesioni ipofisarie le adiposità che interessano in modo prevalente od esclusivo le pareti addominali. Anche Maranon asserisce che l'adiposità localizzata alle pareti dell'addome è riconducibile a lesioni ipofisarie.

Della terza caratteristica, della temporaneità della adiposità osservata, non siamo riusciti a trovare precedenti nella letteratura, nè risultaci che ad essa sia stato attribuito nessun particolare significato. Dobbiamo però rilevare in proposito che alcuni AA. (Frankel-Hochwart, Straussler) debbono avere probabilmente osservato qualche cosa di simile a quello che abbiamo osservato noi. Non ci è stato possibile consultare i lavori originali di questi AA., che risalgono a diversi anni addietro, ma Pende riferisce che essi hanno osservato, in casi di adiposità ipofisarie, delle remissioni spontanee.

Non sembraci neanche molto azzardato ravvicinare,

sotto certi punti di vista, questa nostra osservazione, con quanto sarebbe stato ripetutamente osservato (Bendix, Bergmann, Meyer e Meyer-Bisch, Rizzo) nei riguardi di un'altra affezione, che denota una alterazione della regione ipofisaria, cioè del diabete insipido che potrebbe manifestarsi sotto forma di crisi di durata più o meno lunga, talvolta ripetentesi più volte nella vita di uno stesso individuo.

Giunti a questo punto noi dobbiamo tener conto anche di un criterio clinico che riveste indubbiamente un notevole valore e che parla assai autorevolmente contro l'origine genitale dell'obesità addominale presentatasi nel caso nostro.

Questo criterio è rappresentato dal fatto che per quanto il morbo di Basedow non raramente conduca all'atrofia delle ghiandole genitali, nella letteratura che abbiamo potuto consultare non figurano casi nei quali a questa atrofia abbia fatto seguito il manifestarsi di adiposità; al contrario è generalmente il dimagramento più spiccato che per lo più si accompagna ai casi che presentano un quadro sintomatologico completo e grave come quello presentato dalla nostra paziente.

Quindi se nel caso da noi descritto mancavano elementi che ci consentissero di ricondurre in modo assoluto l'adiposità osservata ad una affezione ipofisaria, pure non mancavano dati semeiologici e clinici i quali, pure essendo nella maggior parte di valore molto limitato, tuttavia dovevano essere tenuti in considerazione poichè deponevano univocamente per l'esistenza di una affezione ipofisaria che, al tavolo necroscopico, ebbe la conferma nel già menzionato reperto di cisti dell'ipofisi.

* * *

Lo studio di questo caso ci ha necessariamente condotto ad interessarci della letteratura esistente sulle cisti ipofisarie in genere, sia in rapporto alla loro sede ed al loro sviluppo, sia in rapporto alle manifestazioni cliniche alle quali dettero luogo. Di quanto abbiamo potuto rilevare non riteniamo privo di interesse dare alcune brevi nozioni sia perchè i più vasti

trattati di anatomia patologica e di patologia trascurano quasi completamente queste non infrequenti neoformazioni ipofisarie, sia perchè alcune di esse, più che giovarci nell'interpretazione del nostro caso, serviranno a dare un'idea delle divergenze, apparentemente inconciliabili, che esistono in questo campo tra l'anatomia patologica e la clinica.

Il primo ad eseguire uno studio accurato delle cisti dell'ipofisi sembra sia stato Weichselbaum (1879) nel suo lavoro sulle neoformazioni ipofisarie.

Questo A. osservò che le cisti rappresentano la neoformazione che con maggior frequenza si riscontra in questa ghiandola nella quale raggiungono una grossezza oscillante tra quella di un chicco di canapa e quella di una ciliegia. Osservò inoltre che esse hanno generalmente contenuto colloide e si trovano quasi costantemente localizzate nella parte posteriore del lobo anteriore, ma che possono anche localizzarsi nel lobo posteriore. Studiò inoltre il contenuto, l'epitelio di rivestimento ed il meccanismo di formazione osservando, nei riguardi di quest'ultimo, che esse possono formarsi, sia per esagerata degenerazione colloide dei follicoli ghiandolari della parte posteriore del lobo anteriore, sia dagli spazi cavi esistenti nel punto in cui il lobo anteriore confina con quello posteriore. Queste cisti potrebbero rimanere circoscritte nel luogo di formazione od estrinsecarsi verso il lobo posteriore allontanandosi così dal loro luogo di origine. Gli studi successivi sull'argomento non hanno portato sostanziali modificazioni a queste vecchie osservazioni di Weichselbaum. Sono stati notati altri tipi di cisti come quelle dermoidi ed i colesteatomi (Bonorden, Nazari) e la differenziazione di una parte intermedia, dal lobo anteriore, col quale era in passato confusa, ha permesso di precisare che le cisti prendono più frequentemente origine in questa, nella quale la sostanza colloide si trova contenuta in piccole cisti anche in condizioni ordinarie. Non sembra ancora chiarito se l'iperproduzione di sostanza colloide nell'ipofisi sia dovuta ad eccessiva fusione colloide del parenchima ghiandolare oppure ad ipersecrezione di colloide. Non è improbabile che ambedue i meccanismi possano intervenire (Collin).

Il reperto di cisti ipofisarie è discretamente frequente, secondo gli anatomo-patologi, in soggetti che non avevano mai presentato alcun segno di perturbazione funzionale di questa ghiandola. Nonostante ciò nella letteratura figurano non pochi casi di sindromi ipofisarie sostenute da neoformazioni cistiche localizzate nelle diverse porzioni di questo organo o del suo peduncolo. Casi di distrofie adiposo-genitali sostenuti da cisti dell'ipofisi furono descritti da Maranon (1911), Gottlieb (1920), Miller (1922), Boch (1924), Kyiono (1924), Iosephy (1925), Bravetta (1925), Domanig (1925), Critchley e Ironside (1926).

Casi di cachessia ipofisaria sostenuti da cisti dell'ipofisi furono descritti da Keilmann (1922), da Kyiono (1926).

Casi di infantilismo, sempre ricondotti a cisti dell'ipofisi, furono descritti da Nazari (1906), De Stetten-Witt e Rosenbloom (1913), Di Guglielmo (1928), mentre Globus (1923) e Fulstow (1928) ritennero dover ricondurre a cisti ipofisarie due casi di diabete insipido di cui, quello di Globus, era accompagnato da spiccata astenia.

Anche Falta (1913) riscontrò una cisti ipofisaria in un uomo nel quale esisteva profonda cachessia con atrofia genitale e Lochwood (1921) ne osservò pure una in un soggetto nel quale esisteva impotenza e sviluppo pilifero difettoso.

Di queste cisti, che avevano preso origine talvolta dal lobo anteriore o da quello posteriore, ma, con maggiore frequenza, dal lobo medio o dal peduncolo ipofisario, alcune erano di volume molto piccolo e visibili soltanto all'esame istologico dell'ipofisi (quelle descritte da Maranon e da Bravetta) che macroscopicamente appariva di aspetto e volume normali. Altre volte invece erano molto grosse (quelle descritte da Keilmann, da Miller, da Kyiono, ecc.) ed interessavano diverse porzioni dell'ipofisi od esercitavano su queste una più o meno ampia compressione. Nel caso da noi studiato la cisti aveva una grossezza media, era cioè quasi delle dimensioni di un pisello; era originata nella parte intermedia e si estrinsecava in massima parte posteriormente distruggendo quasi com-

pletamente il lobo posteriore, mentre quello anteriore appariva pochissimo compromesso.

Questo reperto anatomico non sembra, nel caso nostro, in perfetto accordo con le vedute attualmente dominanti sull'importanza che, nel determinismo delle sindromi adiposo-genitali, si attribuisce alle varie porzioni dell'ipofisi. Infatti oggi la maggior parte degli Autori (Gottlieb, Berblinger, Kraus, Bauer, Aschner, Falta, ecc.) si dimostrano propensi a ritenere che nell'ipofisi sia il lobo anteriore quello al quale è devoluta la funzione di regolare il ricambio dei grassi e le funzioni sessuali e che alle lesioni di questo lobo siano conseguentemente imputabili le sindromi adiposo-genitali.

I fatti principali in base ai quali gli AA. suddetti sostengono queste loro vedute sono i seguenti: *a*) nel maggior numero di casi di atrofia adiposo-genitale la lesione è stata al tavolo anatomico riscontrata nel lobo anteriore dell'ipofisi; *b*) nei casi di Maranon e di Bravetta la sindrome adiposo-genitale fu attribuita a neoformazioni cistiche del lobo anteriore dell'ipofisi, visibili soltanto all'esame istologico, le quali non apportavano nè alcuna deformazione alla superficie dell'organo, nè alcun aumento di volume a carico di questo, cosicchè era possibile escludere che, da parte della neoformazione preipofisaria, venisse esercitata qualche compressione sia sulle altre porzioni dell'ipofisi, sia sui centri nervosi soprastanti; *c*) la distruzione del lobo anteriore dell'ipofisi rappresenta un reperto abituale nel morbo di Simmonds che, tra l'altro, è caratterizzato, come è noto, dalla completa scomparsa di tessuto adiposo e ciò ha indotto a supporre che il disturbo opposto, cioè l'adiposi, sia riconducibile ad una lesione meno estesa del lobo suddetto che vi determini una diminuzione di funzione; *d*) negli animali le lesioni sperimentali del lobo anteriore provocano adiposi e atrofia genitale.

Ma, come già abbiamo accennato più innanzi, questa concezione è ben lungi dal godere l'unanime consenso degli studiosi. Fino ad alcuni anni addietro, infatti, mentre alcuni (Lewis, Pick) si limitavano soltanto a negare l'importanza del lobo anteriore nella patoge-

nesi della distrofia adiposo-genitale, altri sembravano decisamente orientati ad ammettere che la causa di questa fosse da ricercarsi in una perturbazione funzionale del lobo posteriore (Massalongo e Piazza, Fischer, Veit, ecc.) e ritenevano che i casi, nei quali furono anatomopatologicamente riscontrate neoformazioni a carico del lobo anteriore, fossero riconducibili alla compressione da queste esercitata sul lobo posteriore. E, finalmente, non mancano AA. (Cushing, Biedl, Zondek, Raab) i quali ritengono che sia la parte intermedia dell'ipofisi quella interessata nella sindrome adiposo-genitale.

La grande diversità dei reperti anatomopatologici, la grandissima discordanza tra questi e la sintomatologia clinica, molto verosimilmente causate dalle particolari condizioni anatomiche, che favoriscono, anche da parte di lesioni piccole e bene circoscritte, l'interessamento delle regioni circostanti, nonchè delle diverse vie di connessione, sembraci che in gran parte giustifichino la diversità di concezioni che abbiamo più sopra esposto. Questa ha inoltre provocato il sorgere di diverse ipotesi, per lo più impostate su ipotetiche correlazioni funzionali esistenti sia tra le diverse porzioni dell'ipofisi, sia tra queste ed i vicini centri ipotalamici.

Ritengono così alcuni (Biedl, Raab) che il lobo intermedio provveda a regolarizzare il metabolismo dei grassi mediante la secrezione di un ormone che esplicherebbe la sua azione sui centri ipotalamici. Altri (Gottlieb) ritengono che sia il lobo anteriore che provveda ad elaborare un ormone che avrebbe azione sui centri ipotalamici soltanto se attivato dal lobo intermedio.

Ma, sia i vari concetti dai diversi AA. espressi riguardo alla parte dell'ipofisi interessata nel metabolismo dei grassi, sia le varie ipotesi che, con lo scopo principale di conciliare le divergenze esistenti tra anatomia patologica e clinica, sono state avanzate in proposito, al controllo obiettivo della casistica documentata dai reperti anatomici prestano il fianco a qualche critica. Anche il concetto attualmente predominante, che il metabolismo dei grassi venga rego-

lato dalla preipofisi, per quanto basato su dati di indiscutibile valore, sembraci ben lungi dall'essere scevro da critiche. Principalmente esso non rende ragione dei non pochi casi di distrofia adiposo-genitale, i quali, per quanto sostenuti da affezioni ipofisarie, presentarono anche all'esame istologico la porzione anteriore dell'ipofisi perfettamente integra.

A questo proposito riteniamo degno di interesse riferire che Pende ha potuto raccogliere dalla letteratura otto casi di distrofia adiposo-genitale, dovuta ad affezioni dell'ipofisi, nei quali il lobo anteriore di questa ghiandola presentava una integrità istologica totale. In conseguenza di ciò l'A. viene ad ammettere che non è possibile una separazione funzionale assoluta tra le varie porzioni che costituiscono l'ipofisi e ad esprimere il concetto che alcuni ormoni delle preipofisi hanno forse bisogno di essere attivati da quelli della parte intermedia per agire; ed essi, con la collaborazione di altri ormoni, verosimilmente elaborati dal lobo nervoso, agiscono poi sia sui vicini centri nervosi, sia sull'intero organismo.

Assai recentemente Longhitano, in base ad accurate ricerche istopatologiche, eseguite su diversi casi che in vita avevano presentato manifestazioni cliniche di affezioni ipofisarie, esprime un concetto assai logico e semplice ma che tuttavia non sembraci generalizzabile alla totalità dei casi.

L'A. suddetto ammette che una disfunzione ipofisaria possa avvenire o per lesioni anatomiche dell'ipofisi o per turbe funzionali della medesima conseguenti a lesioni dei centri nervosi che la governano; in altri termini sarebbe sempre la disfunzione ipofisaria quella che darebbe origine alla sindrome.

* * *

Dopo questa breve, ma indispensabile digressione nel campo della fisiopatologia delle varie porzioni dell'ipofisi e ritornando al caso nostro, si presentano in questo da interpretare le questioni seguenti:

a) Alla lesione di quale porzione dell'ipofisi era riconducibile l'apidosità osservata?

b) Esisteva qualche rapporto tra l'affezione tiroidea e quella ipofisaria?

c) Perchè l'adiposità addominale si era manifestata temporaneamente?

Allo stato attuale delle conoscenze, come è facilmente comprensibile per quanto abbiamo precedentemente esposto, diverse sono le circostanze che ci impediscono di dare a ciascuna delle suddette questioni una precisa interpretazione. Tuttavia abbiamo ritenuto indispensabile prospettarle e saranno separatamente prese in considerazione allo scopo di mettere in evidenza i vari elementi che potrebbero orientare verso la soluzione di esse o che potrebbero collaborare, con quelli rilevabili nel caso presente, a portare un qualche contributo a qualcuna delle numerose questioni che, intorno alla patologia ed alla clinica della ipofisi, frequentemente si agitano.

Nei riguardi della prima domanda noi ricordiamo che l'indagine istologica ha, nel caso nostro, messo in evidenza una distruzione pressochè totale del lobo medio e di quello posteriore, mentre quello anteriore è apparso solo lievemente compresso nella sua porzione posteriore. Questo reperto non ci consente, purtroppo, di portare nessun contributo alla nota questione che verte sulla porzione dell'ipofisi interessata nella distrofia adiposo-genitale. Ci è infatti impossibile localizzare alla lesione di una delle porzioni dell'ipofisi la sintomatologia osservata e dobbiamo soltanto limitarci ad escludere che questa fosse in rapporto alla lesione della preipofisi la quale, sebbene lievemente compressa dalla cisti sviluppatasi nel lobo medio, presentava una totale integrità istologica. Ma anche questa esclusione noi siamo obbligati a fare con qualche riserva poichè ci potrebbero obiettare, dato che non manca qualche esempio di affezioni cosidette ipofisarie sostenute da lesioni molto fini e circoscritte della sola porzione anteriore (casi di Maranon e di Bravetta), che nulla ci permette di escludere con assoluta sicurezza che i fatti di compressione osservati a carico del lobo anteriore, sostenessero la sintomatologia ipofisaria osservata nella nostra paziente.

Dobbiamo adesso cercare di rispondere al secondo quesito, cioè studiare se tra l'affezione ipofisaria e quella tiroidea presentate dalla nostra paziente esistesse qualche rapporto patogenetico.

Le conoscenze vaghe ed imprecise che si hanno sui rapporti fisiologici intercorrenti tra tiroide ed ipofisi non portano certamente alcuna luce su questo punto. Invece la clinica ci dice che, almeno in certe determinate condizioni, dei rapporti debbono esistere tra queste due ghiandole poichè l'associazione di sindromi tiroidee con sindromi ipofisarie non rappresenta certamente un'evenienza rara. Le manifestazioni acromegaliche non vengono, infatti, considerate rare nel corso di un mixedema e talvolta l'acromegalia può associarsi addirittura al morbo di Basedow, come anche in questa Clinica è stato osservato (Cipriani, Moracchini e Rotta). Inoltre viene comunemente ammesso che, nel nanismo ipofisario e nel morbo di Simmonds, sia frequente il reperto di una tiroide piccola ed atrofica. Per contro nella letteratura non siamo riusciti a trovare alcun caso di associazione di morbo di Basedow con distrofia adiposo-genitale. Soltanto si ammette non raro nel morbo di Basedow un certo grado di obesità generalizzata con metabolismo basale aumentato che, secondo Falta, sarebbe probabilmente riconducibile ad una iperfunzione dell'apparecchio insulare del pancreas.

Allo scopo di ricercare qualche elemento in grado di instradarci verso la soluzione del quesito suddetto non abbiamo tralasciato di indagare sulle modificazioni istologiche dell'ipofisi nelle affezioni tiroidee.

Ma mentre, sia le ricerche sperimentali (Rogowitsch, Cimoroni, Herring, ecc.) che quelle anatomopatologiche (Henrot, Boyce e Beadles, ecc.), hanno concordemente dimostrato una ipertrofia dell'ipofisi, sia nell'atiroidismo che nell'ipertiroidismo, i risultati non sono stati altrettanto netti nei riguardi dell'ipertiroidismo. Infatti le indagini istologiche condotte su ipofisi di basedowiani sembra abbiamo condotto a risultati nettamente discordanti essendosi da alcuni autori (Hamig, Pettavel) riscontrato una ipertrofia di questo organo che da altri (Benda, Kraus) è stato,

invece, trovato in preda a fenomeni regressivi dei suoi elementi istologici e da essi condotto ad una vera e propria atrofia. Nel morbo di Basedow è invece generalmente ammesso come frequente il reperto, presente anche nel nostro caso, di una spiccata ipertrofia dei timo della quale però non risultaci se ne conosca ancora il significato. Le osservazioni suddette sembraci che non ci autorizzino affatto a sospettare che, nel caso da noi illustrato, tra il morbo di Basedow e la lesione riscontrata nell'ipofisi esistesse qualche relazione patogenetica.

Il quesito più interessante, sia dal punto di vista clinico che fisiopatologico, è indubbiamente rappresentato, nel caso nostro, dalla temporaneità dell'adiposità delle pareti addominali. E' essa dipendente o indipendente dalla concomitante affezione tiroidea?

La soluzione di questo quesito richiederebbe, più che per quelli precedenti, conoscenze più precise sia sulle correlazioni e sui rapporti fisiologici intercorrenti tra tiroide ed ipofisi, sia sulle funzioni delle varie porzioni di questa ultima ghiandola, nonchè su quelle dei centri nervosi ipotalamici. Ed in mancanza di queste siamo obbligati ad avventurarci un po' nel campo delle ipotesi e delle congetture. Si potrebbe così pensare che l'adiposità, da noi osservata, sia stata troncata, poco dopo il suo inizio, dall'aumento del ricambio che caratterizza il morbo di Basedow e che rappresenta, in questa malattia, la causa principale del dimagramento. In altre parole si potrebbe pensare che la manifestazione d'ipertiroidismo avesse, ad un determinato momento e per cause ignorate, preso il sopravvento su quella di ipopituitarismo. Ma, per varie ragioni, che per brevità omettiamo, sembraci meno azzardato pensare che la temporaneità dell'adiposità fosse, nella nostra ammalata, completamente indipendente dalla concomitante affezione tiroidea e prospettare la possibilità che la insufficienza ipofisaria abbia potuto essere vicariata da meccanismi compensatori insiti o nell'ipofisi o nei vicini centri ipotalamici.

Questa possibilità poggia, più che su dati fisiologici, su alcune osservazioni cliniche che crediamo

poter ravvicinare alla nostra e, più che altro, su alcune osservazioni anatomopatologiche e sperimentali.

Già abbiamo accennato più avanti a varie osservazioni cliniche di diabete insipido manifestatosi sotto forma di crisi e di remissioni spontanee di distrofie adiposo-genitali. Queste osservazioni, nel loro complesso, sembraci che ci consentano pensare alla possibilità di una discontinuità nel manifestarsi della deficienza ipofisaria e che, di conseguenza, rendano logico sospettare l'esistenza di meccanismi compensatori nelle funzioni presiedute dalla regione ipofisaria. In questo senso sembraci che parlino anche sia l'osservazione sperimentale di Towne che, col taglio del peduncolo ipofisario, sarebbe riuscito a produrre nei cani un diabete insipido transitorio, sia, e specialmente, numerose osservazioni anatomopatologiche di lesioni dell'ipofisi, che giungevano fino ad una completa o quasi completa distruzione di quest'organo, e che non avevano mai determinato in vita nessuna manifestazione clinica rivelatrice di una insufficienza ipofisaria. Ricorderemo tra queste una grossa cisti osservata da Nazari e un adenoma osservato da Balduzzi. Tumori di natura varia furono inoltre osservati da Worms e Delater, Von Bogaert e Michielsen, Della Palma, Gozzano; in quasi tutti questi casi l'ipofisi apparve distrutta in ogni sua porzione mentre l'esame istologico dei centri infundibolari rivelò completa integrità di questi.

Per contro non mancano reperti anatomopatologici di profonda lesione neoplastica dei centri infundibolari con ipofisi integra in soggetti che in vita non avevano presentato nessun segno clinico della serie ipofisaria (Frey, Alurralde, Balestra e Sepich, Souques, Baruk e Bertrand).

Finalmente, e ciò riveste un interesse ancora maggiore, sono stati descritti casi nei quali la lesione di natura neoplastica interessava largamente e contemporaneamente sia l'ipofisi che i centri ipotalamici e nei quali era presente solo qualche segno clinico di tumore cerebrale, mentre quelli ipofisari facevano completamente difetto (Santoin e Peron, Takao, Cerise).

Per spiegare questi stridenti contrasti tra la clinica e l'anatomia patologica, di fronte ai quali crolla ognuna delle teorie costruite e delle ipotesi avanzate sulla fisiopatologia della regione ipofisaria, già da qualche AA. (Koster, Brull, Gozzano, ecc.) si è pensato alla possibilità di intervento di qualche meccanismo di compenso. Ed a questo proposito si è vagamente prospettato una funzione vicariante da parte dell'ipofisi faringea o di quei lobuli vicarianti, annessi al tuber, che prendono nome di «pars tuberalis» o lobulo biforcato, e che embriologicamente sembra che derivino dalla preipofisi. Queste formazioni dovrebbero avere la possibilità di ipertrofizzarsi e di sostituire l'ipofisi elaborando quei secreti indispensabili per il normale svolgimento delle diverse funzioni dell'organismo. Ma di queste possibilità che, nell'interpretazione di alcuni casi clinici, costituirebbero un prezioso aiuto, nessuna dimostrazione anatomopatologica risultaci sia stata data finora. Soltanto la patologia sperimentale sarebbe riuscita a dimostrare (Koster), nei cani, una ipertrofia del suddetto lobulo biforcato la quale sarebbe già evidente due mesi dopo l'ipofisectomia.

* * *

Riassumendo, non sembraci che il caso da noi illustrato sia stato sterile di insegnamenti, avendo messo in evidenza alcuni fatti che, dal punto di vista clinico, riteniamo degni di un certo interesse e che ricorderemo adesso brevemente accompagnandoli con alcune considerazioni.

Uno di questi fatti è rappresentato dal rapidissimo sviluppo dell'adiposità delle pareti addominali. Esso viene così a deporre nettamente in favore di quanto sostennero Massalongo e Piazza, che le adiposità di origine ipofisaria presentano costantemente la caratteristica di svilupparsi rapidamente nello spazio di poche settimane o qualche mese. Nel nostro caso questo carattere era presente nel modo più spiccato essendosi l'adiposità sviluppata ed avendo raggiunto il suo grado massimo, nello spazio di circa due settimane. A questo carattere sembraci sia interessante

porre attenzione pel futuro, nello studio delle diverse forme di adiposità, per indagare se possa o no costituire un elemento di qualche valore nella differenziazione tra le adiposità ipofisarie da quelle di altra origine, specialmente da quelle di origine ipogenitale le quali, per molteplici ragioni, possono facilmente confondersi con le prime, tantochè si ammette, dai più autorevoli cultori di endocrinologia, che la diagnosi differenziale tra adiposità ipogenitale e ipopituitarica, nell'individuo adulto, sia spesso molto difficile e talvolta impossibile.

Altro fatto degno di rilievo era, nel caso nostro, rappresentato dalla localizzazione dell'adiposità alle pareti addominali. Non riteniamo opportuno entrare qui nella controversa e complessa questione che ancora oggi si agita sulla patogenesi delle adiposità localizzate e ci limitiamo soltanto a far presente che questa nostra osservazione clinica viene a convalidare il concetto, già da diversi AA. espresso, che le adiposità che interessano esclusivamente o prevalentemente le pareti adominali sono per lo più di natura ipofisaria.

Della temporaneità e della brevissima durata della adiposità addominale già abbiamo detto abbastanza poco avanti. Ci limiteremo solo a ricordare che di questa osservazione non siamo riusciti a trovare precedenti nella letteratura sull'argomento e che abbiamo soltanto creduto poterla ravvicinare a quelle di remissioni spontanee in caso di atrofia adiposo-genitale. Come già abbiamo detto ci è sembrato meno azzardato porre in rapporto la temporaneità suddetta, anzichè con la concomitante affezione tiroidea, con il probabile intervento di meccanismi in grado di compensare l'insufficienza ipofisaria.

Nella letteratura, della quale abbiamo potuto prendere visione, non siamo riusciti nemmeno a trovare precedenti di osservazioni di associazione di morbo di Basedow con adiposità di origine ipofisaria o con distrofia adiposo-genitale. Nel caso nostro la comparsa dell'adiposità addominale, in un classico caso di morbo di Basedow genuino e grave, insorto alcuni mesi prima, non ha apportato alcuna notevole modi-

ficazione a nessuno dei sintomi subiettivi ed obiettivi di quest'ultimo e, astrazion fatta dalle pareti addominali, anche il dimagramento non solo è persistito, ma si è alquanto accentuato nel periodo in cui fu presente l'adiposità. Questa osservazione potrebbe forse avere od acquistare qualche importanza nell'interpretazione dei rapporti fisiologici intercorrenti tra tiroide ed ipofisi sui quali la patologia sperimentale, del cui contributo ci si è dovuti quasi esclusivamente servire, è ben lungi dall'avere gettato luce completa.

Nei riguardi della controversa e già ricordata questione che verte sui rapporti intercorrenti tra adiposità, insufficienza genitale, insufficienza ipofisaria siamo costretti a riconoscere che il caso che abbiamo descritto non ci consente esprimere un giudizio sicuro, poichè in esso l'adiposità si è comportata in modo nettamente indipendente sia dalla lesione ipofisaria sia da quella genitale poichè, tra l'altro, essa scomparve nonostante la persistenza delle due suddette lesioni. Comunque non possiamo lasciar passare sotto silenzio come lo studio presente ci abbia lasciato l'impressione che l'adiposità da lesione ipofisaria in genere, sia direttamente riconducibile a questa e non alla concomitante insufficienza genitale. Più che dal caso da noi illustrato però questa impressione ci è pervenuta dalla conoscenza della casistica consultata sull'argomento, nella quale è stato possibile rilevare che, tra i numerosi casi di adiposità ipofisaria, ne esistono non pochi nei quali l'insufficienza genitale faceva completamente difetto e nei quali sembraci quindi logico ricondurre l'adiposità unicamente alla lesione dell'ipofisi. Particolarmente dimostrativa riteniamo a questo proposito la casistica esistente sulle lesioni traumatiche di quest'organo, la quale sembraci che metta in evidenza nel modo migliore come, oltre la completa sindrome adiposo-genitale, sia anche possibile e frequente l'adiposità, accompagnata o no da altri sintomi ipofisari, ma con integrità delle funzioni genitali (casi di Madelung, Frank, Behr, Geldmacher). Considerazione questa che indurrebbe, come conseguenza, a ritenere che i centri che presiedono al metabolismo ed alla distribuzione dei grassi ed al trofismo

ed alle funzioni dei genitali siano situati molto vicini tra loro, ma che non coincidano perfettamente e che quindi se i loro rapporti, sotto certi punti di vista, devono essere molto stretti, non devono tuttavia essere obbligatori.

Crediamo così di aver posto in evidenza e discusso i diversi fatti degni di rilievo esistenti nel caso nostro, prospettando i principali quesiti che da essi potevano originare, accennando ad alcune possibili spiegazioni e mettendo, infine, in rilievo i principali insegnamenti che dal caso stesso potevano trarsi. La rarità di esso e più che altro l'oscurità e la complessità dei diversi argomenti toccati, nonchè l'assenza di un completo esame istologico della regione diencefalo-ipofisaria, mentre ci hanno consigliato a contenere la nostra discussione quasi esclusivamente nel campo clinico, ci consigliano anche ad astenerci dall'avanzare ipotesi concrete e miranti a tentare di ricollegare i diversi fatti osservati nella nostra ammalata. Se queste potrebbero forse essere varie e più o meno sostenibili, dovrebbero, nello stesso tempo, prestare necessariamente il fianco alla critica per le oscurità che esistono sui rapporti fisiologici tra le ghiandole a secrezione interna e specialmente per i contrasti e le controversie che regnano sulla fisiopatologia della regione ipofisaria, per la quale si ha quasi l'impressione che debbasi chiamare in campo l'intervento di fenomeni che esorbitano da quelli ai quali abitualmente ricorriamo nella interpretazione della fisiopatologia degli altri organi e sistemi.

Riassunto. — Gli AA. descrivono, in una donna di 32 anni, affetta da morbo di Basedow genuino accompagnato da amenorrea e forte dimagramento, una forte adiposità delle pareti addominali. Questa si instituì molto rapidamente (circa due settimane), mantenne l'acme raggiunto per circa venti giorni e poi regredì in modo rapido e completo. Il sopravvenire dell'adiposità suddetta determinò un brusco sollevamento del peso corporeo della p. di circa Kgr. 7, ma non apportò nessuna modificazione sostanziale al quadro basedowiano che persistette pressochè invariato anche dopo la scomparsa dell'adiposità delle pareti addominali. La p. venne a morte qualche tempo dopo per polmonite lobare e